

JP58167592

**Title:
NOVEL MAYTANSINOID**

Abstract:

NEW MATERIAL: A compound of formula I R is 1-4C alkyl; A is divalent group of formula II, III (R<1>, R<2> are H, 1-8C alkyl, which may be substituted or incorporate to form methylene). **USE:** Antitumor agent, farm chemicals. **PREPARATION:** For example, 20-demethoxy-20-hydroxymaytansinoids of formula IV is used as a raw material and the benzene ring in the conventional maytansinoids is oxidized to give a quinone compound (maytanquinoids). Namely, a compound of formula IV is dissolved in methanol, combined with a buffer solution of potassium dihydrogen phosphate and oxidized with a saturated Fremy's solution. The reaction mixture is extracted with a solvent such as chloroform, the extract is concentrated to dryness and the residue is purified by means of column chromatography to give the compound of formula I.

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭58-167592

⑫ Int. Cl. ³	識別記号	府内整理番号	⑬ 公開 昭和58年(1983)10月3日
C 07 D 498/18		7252-4C	
// A 61 K 31/535	ADU	6675-4C	発明の数 1
(C 07 D 498/18		—	審査請求 未請求
225/00		7169-4C	
265/00		7306-4C	
303/00)		7043-4C	(全 10 頁)

⑭ 新規メイタンシノイド化合物

25号

⑮ 発明者 野村容朗

高槻市東上牧3丁目9番15号

⑯ 特願 昭57-49836

⑰ 出願 昭57(1982)3月26日

⑱ 発明者 武田薬品工業株式会社

秋元浩

大阪市東区道修町2丁目27番地

神戸市東灘区森北町6丁目4番

⑲ 代理人 弁理士 松居祥二

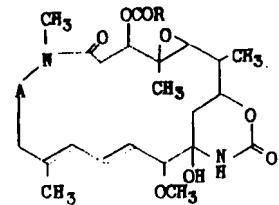
明細書

1. 発明の名称

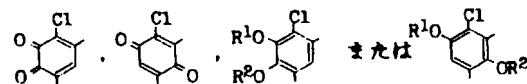
新規メイタンシノイド化合物

2. 特許請求の範囲

式



〔式中、Rは炭素数1-4のアルキル基を、Aは



(R¹, R²は同一または異なつて水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1-8のアルキル基または共同してメチレン基を示す)で表わされる二価基を示す)で表わされる新規メイタンシノイド化合物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は医薬などとして有用な新規メイタンシ

ノイド化合物に関する。

メイタンシノイド化合物は、S. M. Kupchan¹⁾らによるメイタンシンの発見以来、特徴的な有系分離阻害活性を有する高等植物由来の抗腫瘍性アンサマクロライドとして知られて来た。一方、近年東出²⁾らはノカルディアの一類とみられる微生物の代謝産物中に上記化合物と同一の母核を有し、3位エステル側鎖のみ異なるアンサマイタン群化合物を見い出し、それ等がメイタンシンに勝るとも劣らない優れた抗腫瘍活性を示す事を確認した。さらに中浜³⁾らはアンサマイタン群化合物の微生物変換を検討し、いくつかの放線菌およびある種の細菌がメイタンシノイド骨格中の20位メトキシ基を脱メチル化する能力を有することを見い出し、これを利用して、一連の20-デメトキシ-20-ヒドロキシメイタンシノイド類(PDMと略称)を得、これら化合物もまた極めて好ましい抗腫瘍活性を有することを確認した。

1) S. M. Kupchan et al., J. Amer. Chem. Soc.,

S. M. Kuptchan et al., J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1972, 1065.

S. M. Kuptchan et al., J. Org. Chem., 42, 2349 (1977).

- 2) E. Rigashide et al., *Nature*, 270, 721 (1977).
- 3) K. Nakahama et al., *J. Antibiotics* 34, 1581 (1981).

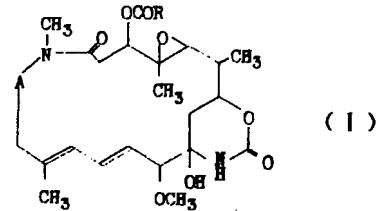
K. Nakahama et al., *J. Antibiotics* 34, 1587 (1981).

今回、本発明者は、この20-デメトキシ-20-ヒドロキシメイタンシノイド類を原料として、従来のメイタンシノイド化合物の骨格中に存在するベンゼン環部分を酸化して得られるキノン型化合物（メイタンキノイド類）、これを還元することにより得られるヒドロキノン化合物、さらにアルキル化することにより得られるアルキル化ヒドロキノン化合物などの合成に成功し、それらが低毒性でかつ優れた抗腫瘍活性を有することを見い出し、本発明を完成した。

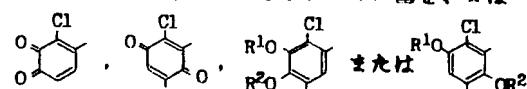
R^1, R^2 で示される炭素数 1-8 のアルキル基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ヘキシル、オクチル基があげられる。

R^1, R^2 としての炭素数 1 - 8 のアルキル基における置換基としては、たとえばカルボキシル基、炭素数 2 - 5 のアルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル基）、フェノキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、水酸基、炭素数 1 - 4 のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ基）、ベンジルオキシ基、炭素数 1 - 4 のアルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ基）、ベンジルチオ基、フェニルチオ基、炭素数 1 - 4 のアルキルスルファン基（例、メチルスルファン基、エチルスル

すなわち、本発明は式



(式中、Rは炭素数1-4のアルキル基を、Aは



(R^1 , R^2 は同一または異なつて水素原子, 置換基を有していてもよい炭素数 1-8 のアルキル基または共同してメチレン基を示す) で表わされる二価基を示す) で表わされる新規メイタンシノイド化合物に関する。

上記式(1)に關し、Rで表わされる炭素数1-4のアルキル基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基があげられ、なかでもイソプロピルが軽結合に用いられる。

フィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフ
イニル基）、ベンジルスルフィニル基、フェニル
スルフィニル基、炭素数1-4のアルキルスルホ
ニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニ
ル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル基）
、ベンジルスルホニル基、フェニルスルホニル基
、炭素数1-5のアルカノイル基（例、ホルミル
、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、
ブチリル、イソブチリル基）、ベンゾイル基、炭
素数1-5のアルカノイルオキシ基（例、ホルミ
ルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ
、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリ
ルオキシ、ビバロイルオキシ基）、ベンゾイルオ
キシ基、フェニルアセチルオキシ基、シアノ基、
ジアルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ、ジエ
チルアミノ、ジブチルアミノ基）、オキソ基（低
級C₁₋₄アルコールまたはジオールまたはメ
ルカブタンまたはジメルカブトールでアセタール
化されていてもよい）、フェニル基、ビニル基、
エチニル基、炭素数3-8のシクロアルキル基（

特開昭58-167592(3)

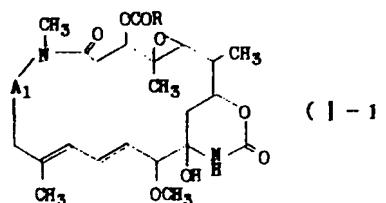
例、シクロアロピル、シクロブチル、シクロペンタル、シクロヘキシル基）、5-6員環のⅡ、Ⅲ、Ⅳ含有複素環状基（例、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、トリアゾリジニル、フリル、フニル、テトラヒドロフリル、チエニル、モルホリノ、オキサゾリル、オキサゾリニル、チアゾリル、チアゾリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル基）およびオキシラニル基、ジオキソラニル基、ジオラニル基があげられる。

また、上記各環状基およびビニル基、エチニル基はさらに置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、たとえばC₁₋₄アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基）、水酸基、C₁₋₄アルコキシ基（例、メトキシ

、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ基）、C₁₋₄アルカノイルオキシ基（例、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ基）、C₂₋₅アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基）、ハロゲン原子（例、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素）、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、モノ-C₁₋₄-アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ基）、ジ-C₁₋₄アルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジブチルアミノ基）、C₁₋₄アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソ

ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ基）、C₁₋₄アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル基）、C₁₋₄アルカンスルホニル基（例、メタンスルホニル基）、C₁₋₄アルカノイルアミノ基（例、ホルムアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ基）、スルホ基、スルファモイル基（例、スルファモイル、N-メチルスルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル基）、スルホニルアミノ基（例、メタンスルホニルアミノ、ベンゼンスルホニルアミノ、p-トルエンスルホニルアミノ）、C₁₋₄アルカノイル基（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル基）、ベンジルオキシ基、ベンジルチオ基、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、tert-ブトキシカルボニルオキシ基、ベンジルアミノ基などがあげられる。

式

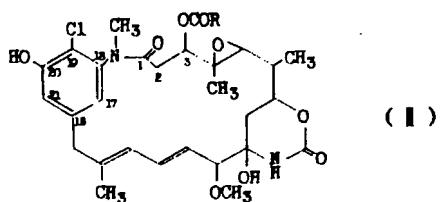


〔式中、Rは前記と同意義、A¹は

 または

 なる二価基を示す〕で表わされる本

発明の目的化合物は、式



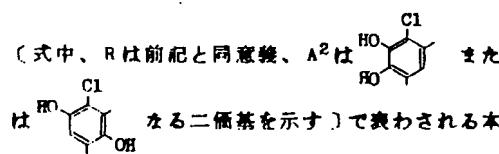
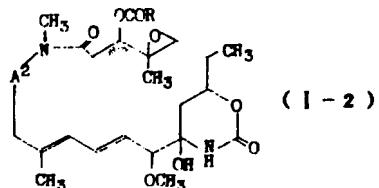
〔式中、Rは前記と同意義〕で表わされる化合物（P.D.Mと略称）を酸化剤で酸化する事により製造しする。

用いられる酸化剤としては、たとえばフレミー

塩、ニトロシル硫酸、ナイトリルピロチルフェート、カリウムバーサルフェート、アンモニウムバーサルフェートがあげられる。これら酸化剤は、化合物(1)に対して0.5~50モル程度使用し、それら自体又は適当な反応溶媒を用いて、-10℃からその反応溶媒の沸点、好ましくは0~100℃程度の範囲の反応温度で10分間から4時間反応することにより目的とする化合物を得ることが出来る。またアミン銅錫塩、アミンコバルト錫塩を触媒として酸素により適宜な反応溶媒中で酸化することもできる。使用し得る反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ピリジン、アセトン、ジメチルホルムアミド、スルホラン、又はそれ等の適宜の混合溶媒があげられる。反応溶媒のpHを酸(たとえば、塩酸、硫酸、リン酸、ホウ酸、酢酸、ジユウ酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、メタシスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸)、塩基(たとえば、水酸化ナト

リウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、アンモニア、トリエチルアミン、トリエタノールアミン)、あるいは塩(たとえば、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸第一ナトリウム、リン酸第二ナトリウム、リン酸第一カリウム、リン酸第二カリウム、酒石酸ナトリウム、酒石酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、塩化アンモニウム)等で至適pHに調整すると反応速度並びに反応収率を向上させることが出来る。上記方法に依り製造される化合物(1-1)は反応混合物から通常の分離精製手段、たとえば濾過、溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィーなどを適宜使用することにより単離することが出来る。

又、式

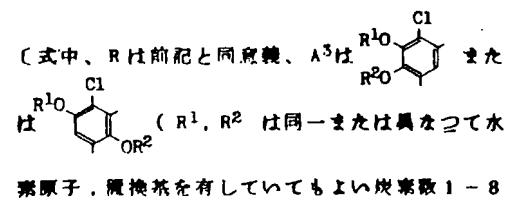
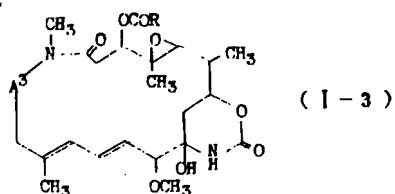


発明の目的化合物は、前記式(1-1)で表わされる化合物を緩和な還元剤で還元することにより製造しうる。

緩和な還元剤としては、たとえばハイドロサルファイトナトリウム、亜硫酸ソーダ、重亜硫酸ソーダ、水素化ナトリウムホウ素、水素化リチウムホウ素、水素化リチウムアルミニウム、亜鉛末、塩化第一鉄、硫酸第一鉄などがあげられる。これら還元剤は、化合物(1-1)に対して1~10モル程度使用し、適当な反応溶媒を用いて-10℃からその反応溶媒の沸点、好ましくは、0~50℃程度の範囲の反応温度で処理することにより目的化合物を得ることが出来る。使用し得る反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、アセトン、アセトニトリル、アセトニトリル、アセ

トン、メチルエチルケトン、ピリジン、酢酸メチル、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、n-ヘプタン、n-ヘキサン、石油エーテル、石油ベンジン、又はそれらの適宜の混合溶媒がある。上記方法に依り製造される化合物(1-2)は反応混合物から通常の分離精製手段、たとえば濾過、溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィーなどを適宜使用することにより単離することが出来る。

更に式



のアルキル基、または共同してメチレン基を示す。ただし、R¹、R² が同時に水素原子である場合を除く)で表わされる二価基を示す)で表わされる本発明化合物は、前記式(1-2)で表わされる化合物をアルキル化反応に付すことにより製造し得る。

用いられるアルキル化剤としては、導入しようとするR¹、R²に応する

a) ジアゾアルカン(例、ジアゾメタン、ジアゾエタン、α-ジアゾトルエン、α-ジアゾアセトフェノン、エチルジアゾアセテート、ジエチルジアゾマロネート、

b) トリアルキルオキソニウム塩(例、トリメチルオキソニウムフルオロボレート、トリエチルオキソニウムフルオロボレート、

c) ハロゲニド(例、塩化メチル、塩化エチル、塩化プロピル、塩化イソプロピル、塩化ブチル、塩化ペンチル、塩化ヘキシル、塩化ヘプチル、塩化オクチル、塩化プロピル、塩化ブチル、塩化ペンジル、塩化アリル、塩化アリル、

ル、塩化クロロトリル、塩化プロパルギル、ブロモアセトアルデヒドジエチルアセタール、3-クロロプロピオンアルデヒドジエチルアセタール、クロロアセトニトリル、3-クロロプロピオニトリル、クロロアセトン、4-クロロアセト酢酸エチルエステル、1-クロロ-3-オキソベンタン、1,5-ジクロロ-2-オキソベンタン、4-ブロモアセトフェノン、2-、3-または4-クロロ-α-ブロモアセトフェノン、2,6-ジクロロ-α-ブロモアセトフェノン、2-、3-または4-メチル-α-ブロモアセトフェノン、2,5-ジメトキシ-α-ブロモアセトフェノン、α-クロロ-4-フルオロアセトフェノン、2-または4-ニトロ-α-クロロアセトフェノン、4-ブロモ-α-ブロモブチロフェノン、エチルクロロアセテート、エチルブロモアセテート、エチル3-ブロモプロピオネート、エチルブロモマロネート、エピクロロヒドリン、エピブロモヒドリン、エチルブロモシ

アノアセテート、エチル-α-ブロモクロトニート、クロロメチルメチルエーテル、2-ブロモエチルエチルエーテル、クロロメチルエチルエーテル、ペンジルクロロメチルエーテル、クロロメチルメチルスルフィド、ペンジルクロロメチルスルフィド、クロロメチルフェニルスルフィド、クロロメチルアセテート、クロロメチルビバラート、β-クロロメチルモルホリン、フルフリルクロリド、5-ニトロフルフリルクロリド、テニルクロリド、2-、3-または4-ピコリルクロリド、5-クロロメチル-2-オキサゾリドン、5-クロロメチル-1,2,4-オキサジアゾール、1,2-ジメチル-5-クロロメチルイミダゾール、5-メチル-3-クロロメチルイソオキサゾール、5-メチル-2-クロロメチルチアゾール、5-メチルチオ-2-クロロメチル-1,3,4-チアジアゾール、1-メチル-5-クロロメチル-1,2,3-トリアゾール、1-メチル-5-クロロメチル-2-トリアゾール、2-クロロメチルベンゾイミダゾール、2-

クロロメチルベンゾ-1,4-ジオキサン、5-フルオロ-2-ブロモメチルクマラン、

d) スルフェート類：ジメチルスルフェート、ジエチルスルフェート、p-トルエンスルホン酸エチルエステル、

e) イソ尿素類：0-メチル-、0-エチル-、0-イソプロピル-またはリ-ペルジル-0-、β-ジシクロヘキシルイソ尿素、

f) 4級アンモニウム塩類：β-ペンジルビリジニウムp-トルエンスルフェート、

反応は溶液中で行うのが好ましく、溶液としては、たとえばエステル類(例、酢酸エチル)、エーテル類(例、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等)、ハロゲン化炭化水素(例、ジクロルメタン、クロロホルム等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、芳香族炭化水素(例、ベンゼン、トルエン等)、ビリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、スルホランまたはそれらの適宜の

混合物などがあげられる。反応は通常約-20℃～反応系の還流温度の範囲内の適宜の温度で実施してもよい。

反応は通常塩基の存在下に行なわれる。用いられる塩基としては、アルカリ金属水酸化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、同炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、三級アミン（例、トリエチルアミン、ピリジン、 α -、 β -または γ -ピコリン、2,6-ノルチジン、4-ジメチルアミノピリジン、4-ピロリジノピリジン、ジメチルアニリン、ジエチルアニリンなど）などがあげられる。

本反応はアルカリ性の水層と有機層の2相系で、いわゆる層間移動触媒（例、テトラエチルアンモニウム ハイドロオキサイド、ベンジルトリメチルアンモニウム ブロミド、ベンジルトリエチルアンモニウム ヨージド、セチルトリメチルアンモニウム クロリド、同ブロミドなど）の存在下に行なうことが好ましい場合もある。本反応における有機層としては上記溶媒のうちハロゲン化炭

化水素、芳香族炭化水素溶媒などが、塩基（アルカリ性の水層）としてはアルカリ金属水酸化物の水溶液がとりわけ好ましい場合が多い。

これらのアルキル化反応において、アルキル化剤は、化合物（1-2）に対し1-100モル当量、より好ましくは1-30モル当量用いてよい。塩基は同じく1-150モル当量、より好ましくは1-50モル当量、また層間移動触媒は0.1-10モル当量、より好ましくは1-5モル当量用いてよい。

またアルキル化剤としてブロミド、クロリドを用いる場合、反応混合物にアルカリ金属沃化物（例、沃化ナトリウム、沃化カリウムなど）を加えると反応時間が短縮されることもある。添加量はアルキル化剤に対し0.1-2モル当量でよい。

またアルキル化剤として α -アルキルイソブチルを用いる代りに対応するアルカノールとジシクロヘキシルカルボジイミドを用いてよい。

なお目的物のうち、当該アルキル基中にアルキル化を受けやすい基（例、水酸基、メルカブト基

、アミノ基、カルボキシル基など）を有するものを得ようとする場合、これらの基を、それ自体公知の方法により保護した化合物を得、ついで脱保護することにより得ることが出来る。

水酸基およびメルカブト基、アミノ基の保護基としては低級（C₁₋₄）アルカノイル基（例、ホルミル基、アセチル基）、低級（C₂₋₅）アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基）、ベンジルオキシカルボニル基、ハロゲン化低級（C₁₋₄）アルカノイル基（例、トリフルオロアセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、プロモアセチル基）などが、保護されたカルボキシル基としては対応する低級（C₁₋₄）アルキルエステル、ベンジルエステル、アリールエステル（例、フェニルエステル基）基などが用いられる。これらの保護基の脱離は、それ自体公知の方法（例、還元、酸分解、加水分解）を適用することにより行なわれる。

またR¹、R²が例えば5-(ビフロロン-3-イル)メチル基、5-メチルビフロリル-3-メ

チル基、5-(イソオキサゾロン-3-イル)メチル基（いずれの場合も水素原子の移動により生成される互変異性体であつてもよい）等である化合物は例えば、それぞれR¹、R²が3-メトキシカルボニル-2-オキソプロピルである化合物にヒドライジン、R¹、R²が2,4-ジオキソベンチルである化合物にヒドライジン、R¹、R²が3-メトキシカルボニル-2-オキソプロピルである化合物にヒドロキシルアミンを反応させることにより得られる。

反応はアルコール（例、メタノール、エタノール、イソプロパノール）、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの水と混ざる溶媒あるいはこれらと水との混合溶媒中行なうのがよい。反応試薬（ヒドライジン、ヒドロキシルアミンなど）は遊離塩基あるいは適宜の塩として反応液に加えられるが、これらの塩を用いる場合には反応液中で相当量の遊離塩基が形成されるに十分な量の塩基（例、水酸化アルカリ、トリエチルア

ミンなど)を共存させるのがよい。これら反応試薬は原料化合物(Ⅰ)に対し1-30モル当量、より好ましくは1-15モル当量用いてよい。反応は水冷下から反応液の沸点にいたる適宜の温度で実施し得る。

また、R¹、R²がスルフィニル基またはスルホニル基を含む基であるような目的化合物は、R¹、R²が対応するチオエーテル(チオ基)を有する基である化合物を適当な酸化剤、たとえば過酸化水素、過酸(例、過酢酸、過トリフルオロ酢酸、過安息香酸、過メタクロロ安息香酸)、過ヨウ素酸塩(例、ナトリウム塩)、過マンガン酸塩(例、ナトリウム塩、カリウム塩)などにより酸化することによつても製造しうる。

上記のアルキル化方法によつて製造されたメイタンシノイド化合物(Ⅰ-3)は、反応混合物から常套手段、たとえば濃縮、溶媒抽出、クロマトグラフィー、再結晶等を適宜利用して単離採取することができる。化合物(Ⅰ-3)が異性体(例、R¹、R²が異なつた化合物)の混合物として製造

される場合には、一般に自体公知の分離手段、たとえばシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、それぞれの異性体に分離することもできる。本発明のメイタンシノイド化合物(Ⅰ)はこれらの個々の異性体およびそれらの混合物を包含するものである。

本発明のメイタンシノイド化合物(Ⅰ)は強力を有する抗腫瘍作用および抗腫瘍作用を有し毒性も比較的低いので、悪性腫瘍(例、白血病(ア-388、マウス)、メラノーマ(B-16、マウス))に罹病している癌血動物に投与して著明な延命効果を示し、有効な抗腫瘍薬として用いることができる。化合物(Ⅰ)は通常自体公知の粗体、稀釈剤等を用いて適宜の医療相成物(例、注射剤など)として経口的もしくは非経口的に安全に投与される。化合物(Ⅰ)を注射投与する場合、その投与経路は、たとえば皮下、腹腔内、静脈、筋肉注射などから適宜選択してもよく、投与量は、たとえばメラノーマに対して静脈注射で用いる場合、1回当たり約1-500μg/kg体重、好ましく

は5-100μg/kg体重の範囲から、症状、対象動物などを考慮して適宜決定することができる。

注射液は、常套手段、たとえば化合物(Ⅰ)約50μg-約3mgをアルコール(例、エタノール)約0.5mlで溶解し、それに生理的食塩水を加えて全量を1.0mlの比率になるようにして調製してもよい。投与量の少い場合にはこの溶液を生理食塩水でさらに希釈して調製することができる。

本発明のメイタンシノイド化合物(Ⅰ)は、抗腫瘍作用、たとえば抗カビや抗原虫作用を示す点でも有用である。化合物(Ⅰ)を抗カビ剤または抗原虫剤として使用するには、たとえば土壤、活性汚泥または動物体液などの細菌生態を検する際に有利に使用し得る。すなわち、土壤から有用な細菌類を分離する場合、または废水処理に用いられている活性汚泥法の運転、解析に原虫または微以外の細菌類の作用を検する場合、試料中に生存する微生物または原虫を生育させず、細菌生態を選択的に生育させることが出来る。具体的には被検試料を液体または固体培地に添加し、その培地1ml当

りに化合物(Ⅰ)を約1.0-100μg/mlの1%メタノール含有水溶液を0.1ml添加し、培養する。

メイタンシノイド化合物(Ⅰ)は、1mg/ml水溶液0.02mlで、たとえばイネ小黒葉枯病、イネコマ葉枯病、イネ紋枯病の病因微生物の生育を阻止しうるので、1%メタノール水に約0.5-5μg/mlの濃度に化合物(Ⅰ)を溶解した溶液をイネに噴霧してこれらの植物病の処置に使用しうる。

以下に本発明を実施例によつてさらに具体的に説明するが、本発明の範囲がこれらに限定されるものではない。なお、実施例中ににおけるR¹値はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(メルク社製、シリカゲルHPTLC)による値を示す。また実施例中o-MQ-2, o-MQ-3, o-MQ-4並びにp-MQ-2, p-MQ-3, p-MQ-4は式(Ⅰ-1)において、ortho-キノン型並びにpara-キノン型かつRがエチル、イソプロピル、イソブチル基の化合物をそれぞれ表わ

し、 o-MHQ-2 、 o-MHQ-3 、 o-MHQ-4 並びに p-MHQ-2 、 p-MHQ-3 、 p-MHQ-4 は式 (I-2) で示される *ortho*-ヒドロキノン型並びに *para*-ヒドロキノン型化合物でかつ R がエチル、イソプロピル、イソブチル基の化合物をそれぞれ表わし、 PDM-2 、 PDM-3 、 PDM-4 は式 (I) において R がエチル、イソプロピル、イソブチル基の化合物をそれぞれ表わす。

実施例 1. o-MHQ-3 並びに p-MHQ-3 の製造

PDM-3 (1.24g) をメタノールに溶解し、これに 0.167M リン酸二水素カリウム緩衝液 (100mL) を加える。この溶液に、室温攪拌下、フレミー塩の饱和水溶液 (250mL) を加え、3 時間反応する。反応液をクロロホルム (500mL) で抽出し、クロロホルム層を減圧で濃縮乾固、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると o-MHQ-3 並びに p-MHQ-3 の混合物 (132mg) が得られる。また、出発原料、 PDM-3 、(979mg) が回収される。 o-MHQ-3 並びに p-MHQ-3 の混合物 (22mg)

をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メルタ社製、シリカゲル RPTLC) で分離精製すると o-MHQ-3 (18mg) 並びに p-MHQ-3 (1.5mg) を単離することが出来る。

o-MHQ-3 : MS - スペクトル (m/e) 634 (M^+)、573 (M^+-61)。

p-MHQ-3 : MS - スペクトル (m/e) 634 (M^+)、573 (M^+-61)。

実施例 2. o-MHQ-2 並びに p-MHQ-2 の製造

実施例 1 と同様の方法で、 PDM-2 (1.21g) より o-MHQ-2 (11mg) 並びに p-MHQ-2 (1.0mg) が得られる。

o-MHQ-2 : MS - スペクトル (m/e) 620 (M^+)、559 (M^+-61)。

p-MHQ-2 : MS - スペクトル (m/e) 620 (M^+)、559 (M^+-61)。

実施例 3. o-MHQ-4 並びに p-MHQ-4 の製造

実施例 1 と同様の方法で、 PDM-4 (1.27g) より o-MHQ-4 (1.2mg) 並びに p-MHQ-4 (0.8mg) が得られる。

o-MHQ-4 : MS - スペクトル (m/e) 648 (M^+)、587 (M^+-61)。

p-MHQ-4 : MS - スペクトル (m/e) 648 (M^+)、587 (M^+-61)。

実施例 4. o-MHQ-3 並びに p-MHQ-3 の製造

実施例 1 で得られる o-MHQ-3 並びに p-MHQ-3 の混合物 (216mg) を酢酸エチル (100mL) に溶解し、これに饱和ハイドロサルファイトナトリウム水溶液 (50mL) を加えて、約 10 分間振とうする。酢酸エチル層が黄色から無色に変化するのを確認した後、酢酸エチル層を分取する。水層はさらに酢酸エチルで抽出し、有機層を合して、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると o-MHQ-3 (181mg) と p-MHQ-3 (13mg) が得られる。

o-MHQ-3 : MS - スペクトル (m/e) 636 (M^+)、575 (M^+-61)； UV λ_{max} 305nm (MeOH / 0.1N-NaOH)。

p-MHQ-3 : MS - スペクトル (m/e) 636 (M^+)、575 (M^+-61)； UV λ_{max} 312nm (MeOH / 0.1N-NaOH)。

実施例 5. p-MHQ-2 の製造

実施例 4 と同様の方法で、実施例 2 で得られる p-MHQ-2 (2mg) より目的化合物 (1.8mg) が得られる。MS - スペクトル (m/e) 622 (M^+)、561 (M^+-61)。

実施例 6. o-MHQ-4 の製造

実施例 4 と同様の方法で、実施例 3 で得られる o-MHQ-4 (8mg) より目的化合物 (7.2mg) が得られる。MS - スペクトル (m/e) 650 (M^+)、589 (M^+-61)。

実施例 7. $\text{o-MHQ-3-C}_{20}-\text{メチルエーテル}$ 並びに $\text{o-MHQ-3-C}_{21}-\text{メチルエーテル}$ の製造

実施例 4 で得られる o-MHQ-3 (53mg) をメタノール (8.3mL) とテトラヒドロフラン (8.3mL) の混液に溶解し、室温攪拌下、約 1.5 モル当量のジアゾメタンエーテル溶液 (2.0mL) を加える。室温に 1.5 分間放置した後、酢酸を

加えて反応を停止し、溶液を減圧で留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離するとo-MHQ-3-C₂₀-メチルエーテル並びにo-MHQ-3-C₂₁-メチルエーテルの2種類を得る。分画成分-1(2.0%), 分画成分-2(2.6%)。

分画成分-1: MS-スペクトル(m/e) 650 (M⁺), 589(M⁺⁻⁶¹); Rf=0.44 (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=97:3)。

分画成分-2: MS-スペクトル(m/e) 650 (M⁺), 589(M⁺⁻⁶¹); Rf=0.37 (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=97:3)。

実施例8 o-MHQ-3-C₂₀-ベンジルエーテル並びにo-MHQ-3-C₂₁-ベンジルエーテルの製造

実施例4で得られるo-MHQ-3(6.4%)をジクロロメタン(1.0ml)に溶解し、水(1.0ml)及び1N-カ性ソーダ水溶液(0.015ml)を加えた後、セチルトリメチルアンモニウムクロリド(3.2%)及びベンジルプロミド(1.8%)を添加し、反応混合物を室温で1時間激し

く攪拌する。1N-塩酸(0:0.15ml)で中和した後クロロホルムで抽出、溶液を減圧で留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで分離精製するとo-MHQ-3-C₂₀-ベンジルエーテル並びにo-MHQ-3-C₂₁-ベンジルエーテルの2種類を得る。分画成分-1(2.5%), 分画成分-2(4.5%)。

分画成分-1: MS-スペクトル(m/e) 726 (M⁺), 665(M⁺⁻⁶¹); Rf=0.47 (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=97:3)。

分画成分-2: MS-スペクトル(m/e) 726 (M⁺), 665(M⁺⁻⁶¹); Rf=0.42 (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=97:3)。

実施例9 o-MHQ-4-C₂₀-フェナシルエーテル並びにo-MHQ-4-C₂₁-フェナシルエーテルの製造

実施例5と同様の方法で、実施例6で得られるo-MHQ-4(6.5%)とフェナシルプロミド(2.0%)より目的化合物として、分画成分-1(2.6%)並びに分画成分-2(4.2%)

が得られる。

分画成分-1: MS-スペクトル(m/e) 768 (M⁺), 707(M⁺⁻⁶¹)。

分画成分-2: MS-スペクトル(m/e) 768 (M⁺), 707(M⁺⁻⁶¹)。

実施例10 o-MHQ-4-C₂₀-メチルチオメチルエーテル並びにo-MHQ-4-C₂₁-メチルチオメチルエーテルの製造

実施例5と同様の方法で、実施例6で得られるo-MHQ-4(6.5%)とクロロメチルメチルスルフィド(1.0%)より目的化合物として、分画成分-1(1.2%)並びに分画成分-2(1.8%)が得られる。

分画成分-1: MS-スペクトル(m/e) 710 (M⁺), 649(M⁺⁻⁶¹)。

分画成分-2: MS-スペクトル(m/e) 710 (M⁺), 649(M⁺⁻⁶¹)。

実施例11 o-MHQ-3-C₂₀, C₂₁-メチレンエーテルの製造

実施例4で得られるo-MHQ-3(4.5%)を

アセトン(9ml)に溶解し、ヨウ化メチル(9.3%)及び炭酸水素ナトリウム(2.35%)を加えた後、室温攪拌下7日間反応する。不溶の無機物を汎去し、少量のアセトンで洗浄後、汎液と洗液を合して濃縮乾固する。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると目的化合物(6%)が得られる。MS-スペクトル(m/e) 648(M⁺), 587(M⁺⁻⁶¹); Rf=0.65 (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=95:5)

実施例12 p-MHQ-3-C₁₇, C₂₀-ジエチルエーテルの製造

実施例4で得られるp-MHQ-3(6.4%)をテトラヒドロフラン(0.8ml)に溶解し、これに1N-カ性ソーダ水溶液(0.04ml)を加え-10~-5℃に冷却する。この溶液に攪拌下、トリエチルオキソニウムポロフルオライド(9.5%)を加え-5~0℃で30分間反応する。反応液をテトラヒドロフラン(4ml)で稀釈し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶液を減圧で留

去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると目的物(5.8mg)が得られる。

MS-スペクトル(m/e) 692(M⁺), 631(M⁺-61); R_f=0.50(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=97:3)

実施例3. o-MHQ-3-C₂₀, C₂₁-ジメチルエーテルの製造

実施例4で得られるo-MHQ-3(10mg)をメタノール(5.0ml)とテトラヒドロフラン(5.0ml)の混液に溶解し、室温攪拌下、約20倍モル当量のジアゾメタンエーテル溶液(5ml)を加える。反応混合物を室温に10分間放置後、さらに5℃で2日間放置する。過剰の試薬を酢酸で分解した後溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると目的物(9.5mg)が得られる。

MS-スペクトル(m/e) 664(M⁺), 603(M⁺-61); R_f=0.48(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=97:3)。

実施例4. o-MHQ-3-C₂₀, C₂₁-ジ(テ-ブキシカルボニルメチル)エーテルの製造

実施例3と同様の方法で、実施例4で得られるo-MHQ-3(6.4mg)とt-ブチルプロモアセテート(5.9mg)より目的化合物(3.8mg)が得られる。

MS-スペクトル(m/e) 803(M⁺⁻⁶¹)。

実施例5. o-MHQ-3-C₂₀, C₂₁-ジプロパルギルエーテルの製造

実施例3と同様の方法で、実施例4で得られるo-MHQ-3(6.4mg)とプロパルギルプロミド(2.5mg)より目的化合物(3.8mg)が得られる。

MS-スペクトル(m/e) 712(M⁺), 651(M⁺-61)。

代理人弁理士 松居祥二 